

氏 名	MUNMUN RAHMAN
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第424号
学位授与年月日	平成26年3月17日
審 査 委 員	主査 教授 磯部 威
	副査 教授 丸山 理留敬
	副査 教授 竹下 治男

論文審査の結果の要旨

わが国では卵巣癌全体に明細胞腺癌（Ovarian clear cell carcinoma: OCCC）が占める割合が約25%と諸外国に比較して高い。OCCC症例は病期 I, II期で診断される割合が多く、他の組織型に比較して発症年齢が低い。一方、OCCCは抗癌剤に対する感受性が低く、同じ進行期では他の組織型に比較して予後不良とされる。ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K)-Akt経路は下流のmTORにより細胞増殖や生存シグナルを制御し、さまざまな癌腫で異常が報告されている。申請者らは、新たな治療戦略の探索のため、OCCCにおけるPI3K, catalytic alpha polypeptide (*PIK3CA*)の遺伝子変異解析を行い、臨床病理学的、生物学意義を検討した。インフォームドコンセント及び、倫理委員会での承認の得られたOCCC検体を用い、*PIK3CA*、*KRAS*、*BRAF*の遺伝子突然変異をPCR-direct sequenceを用いて検討し、臨床病理学的因子、患者予後との関連について評価した。PI3Kの下流タンパク質であるAKT2、mTORの免疫染色を行い、*PIK3CA*の遺伝子変異との関連を検討した。OCCC細胞株を用い、*PIK3CA*の遺伝子変異とPI3K阻害剤であるLY294002、mTOR阻害剤であるTemozolomide、両者のdual-inhibitorであるNVP-BEZ235に対する感受性との相関を検討した。OCCCの28.6%に*PIK3CA*遺伝子変異を認めた。*KRAS*の遺伝子変異は5.4%、*BRAF*は0%であった。*PIK3CA*遺伝子変異と下流タンパク質であるp-AKT、p-mTOR発現には相関はなかった。*PIK3CA*遺伝子変異は若年者に有意に多かった。*PIK3CA*遺伝子変異のあるOCCC患者は有意に全生存期間が長かった。OCCC細胞株において*PIK3CA*の遺伝子変異とLY294002、Temozolomide、NVP-BEZ235の感受性との有意な相関は見られなかった。また、*KRAS*、*BRAF*の遺伝子変異も同様の結果であった。OCCCにおいてPI3K/AKT/mTOR経路の活性化は*PIK3CA*の遺伝子変異以外に重要な要素がある可能性が示された。また、OCCCにおいて*PIK3CA*の遺伝子変異は予後良好の予測マーカーとなる可能性があるが、mTOR阻害剤の効果予測のバイオマーカーとはならない可能性が示された。

以上より、OCCCにおけるPI3K/AKT/mTOR経路の役割と阻害薬の抗腫瘍効果が明らかとなり、本研究は今後の臨床試験に対する有用な情報を提供する意義のあるものと判断される。